

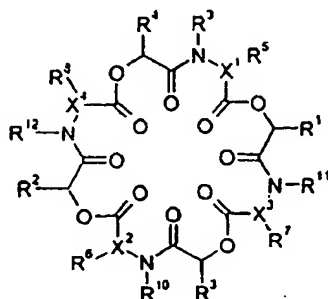


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 273/00, A61K 31/395</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/14079</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. März 2000 (16.03.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06145</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. August 1999 (23.08.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 40 320.8 4. September 1998 (04.09.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DYKER, Hubert [DE/DE]; Andreas-Gryphius-Strasse 20, D-51065 Köln (DE). SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Bechhausen 73, D-42929 Wermelskirchen (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grundermühle 2, D-51381 Leverkusen (DE). VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg [DE/DE]; Neuenkamper Strasse 21, D-42657 Solingen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>

(54) Title: AZA-CYCLODEPSIPEPTIDES AND THEIR USE AS ANTIPARASITICS

(54) Bezeichnung: AZA-CYCLODEPSIPEPTIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS PARASITIZIDE



(I)

(57) Abstract

The invention relates to new aza-cyclodepsipeptides of formula (I) in which X¹, X², X³ and X⁴ independently of each other are N or C-H and at least one of these variables X represents nitrogen. The invention also relates to a method for their production and to their use for combating parasites, notably helminthes.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aza-Cyclodepsipeptide der Formel (I), in welcher X¹, X², X³ und X⁴ unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen, wobei mindestens eine dieser Variablen X für Stickstoff steht, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Helminthen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

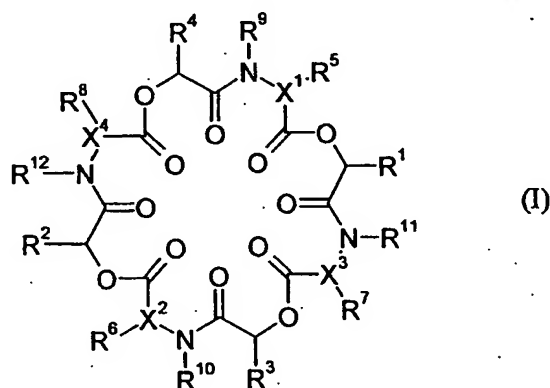
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

AZA-CYCLODEPSIPEPTIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS PARASITIZIDE

Die Erfindung betrifft neue Aza-Cyclodepsipeptide, Verfahren zu ihrer Herstellung
 5 und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Helminthen in
 der Tier- und Humanmedizin.

Die Erfindung betrifft neue 24-gliedrige Heterocyclen, die aus α -Hydroxycarbon-
 säuren einerseits und α -Aminosäuren oder α -Aza-Aminosäuren andererseits alter-
 10 nierend aufgebaut sind, wobei mindestens eine Aza-Aminosäure enthalten ist. Über
 derartige Aza-Cyclodepsipeptide ist bisher nichts bekannt geworden.

Es wurden neue Aza-Cyclodepsipeptide der Formel (I)



15

gefunden, in welcher

X^1, X^2, X^3 und X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen, wobei
 20 mindestens eine dieser Variablen X für Stickstoff steht,

R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, jeweils gege-
 benenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Hydroxyalkyl,

Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Arylalkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aryloxy-carbonylalkyl, Arylalkyloxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl stehen, und

die Gruppierung $-NR^9-X^1R^5-$ für einen Rest der Formel $-NR^{9-1}-CHR^{5-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{9-2}-NR^{5-2}-$ steht,

die Gruppierung $-NR^{10}-X^2R^6-$ für einen Rest der Formel $-NR^{10-1}-CHR^{6-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{10-2}-NR^{6-2}-$ steht,

die Gruppierung $-NR^{11}-X^3R^7-$ für einen Rest der Formel $-NR^{11-1}-CHR^{7-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{11-2}-NR^{7-2}-$ steht,

die Gruppierung $-NR^{12}-X^4R^8-$ für einen Rest der Formel $-NR^{12-1}-CHR^{8-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{12-2}-NR^{8-2}-$ steht,

R^{5-1} , R^{6-1} , R^{7-1} und R^{8-1} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Amino oder Hydroxy substituiertes Alkyl, für Mercaptomethyl, Methylthioethyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Guanidinopropyl, für gegebenenfalls durch Amino, Nitro, Halogen, Hydroxy oder Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, für Naphthylmethyl, Indolylmethyl, Imidazolylmethyl, Triazolylmethyl, Thienylmethyl, Benzothienylmethyl oder Pyridylmethyl stehen, wobei funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt vorliegen können,

R^{9-1} , R^{10-1} , R^{11-1} und R^{12-1} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen,

wobei die Restepaare R^{5-1}/R^{9-1} , R^{6-1}/R^{10-1} , R^{7-1}/R^{11-1} und R^{8-1}/R^{12-1} auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$ stehen, und

- 5 R^{5-2} bis R^{12-2} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Arylalkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aryloxycarbonylalkyl, Arylalkyloxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxy-
- 10 carbonylaminoalkyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl stehen,

- wobei die Restepaare R^{5-2}/R^{9-2} , R^{6-2}/R^{10-2} , R^{7-2}/R^{11-2} und R^{8-2}/R^{12-2} auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl
- 15 substituierten Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$ stehen.

- Funktionelle Gruppen sind geschützt z.B. durch aus der Peptidchemie bekannte Schutzgruppen (z.B. aufgeführt in T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York 1991).

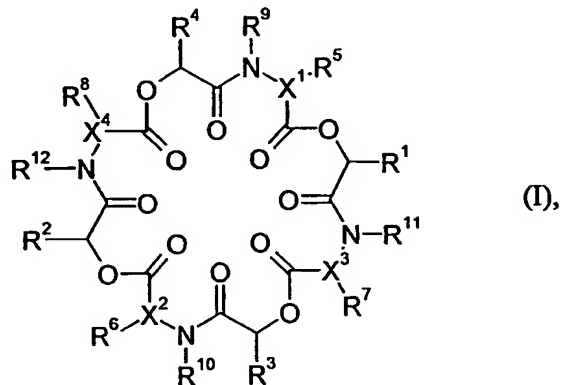
20

- Die Konfiguration an den chiralen Kohlenstoffen ist beliebig, d.h. die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind aus D- und/oder L-konfigurierten Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren aufgebaut. Die Erfindung betrifft die reinen Stereoisomere und Gemische daraus. Bevorzugt sind die Verbindungen aus D-
- 25 Hydroxycarbonsäuren und L-Aminosäuren aufgebaut. Im folgenden wird der Einfachheit halber jedoch stets von Verbindungen der Formel (I) gesprochen, obwohl sowohl die reinen Verbindungen als gegebenenfalls auch Gemische mit unterschiedlichen Anteilen an isomeren Verbindungen gemeint sind.

Weiterhin wurde gefunden, daß man die neuen Verbindungen der Formel (I) nach einem der im folgenden beschriebenen Verfahren erhält.

A) Aza-Cyclodepsipeptide der Formel (I)

5

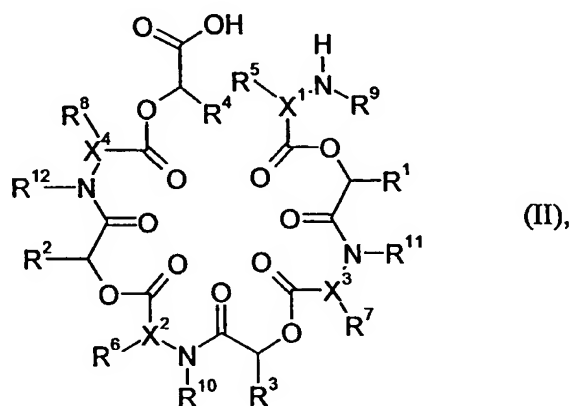


in welcher

10

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und R^1 bis R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

lassen sich herstellen, indem man Azadepsipeptide der Formel (II)



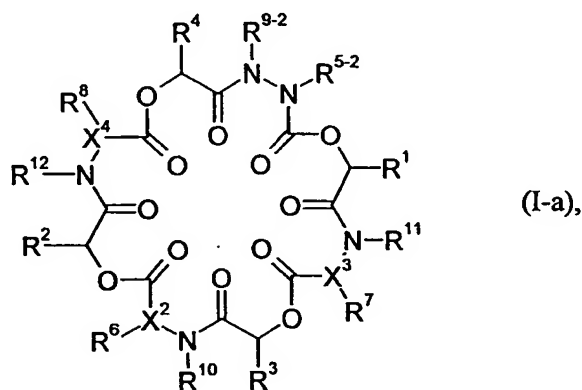
15

in welcher

X^1, X^2, X^3, X^4 und R^1 bis R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels und eines Lösungsmittels und
gegebenenfalls in Gegenwart einer Base cyclisiert.

B) Azacyclodepsipeptide der Formel (I-a)



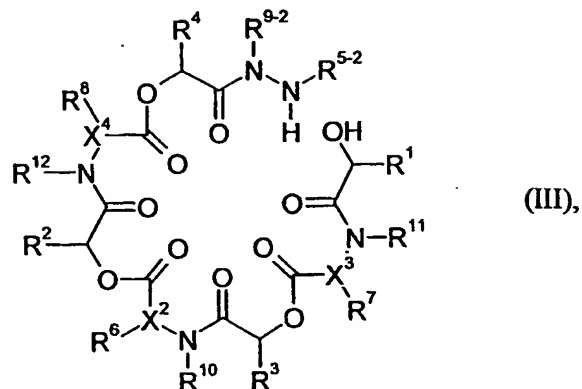
in welcher

X^2, X^3, X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen und

R^1 bis R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

lassen sich herstellen, indem man Azadepsipeptide der Formel (III)

- 6 -



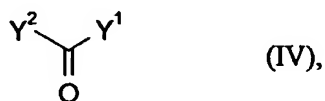
in welcher

5 X^2, X^3, X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen und

R^1 bis R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Verbindungen der Formel (IV)

10



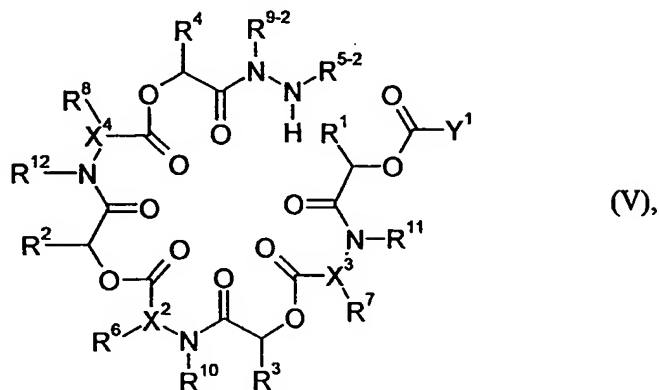
in welcher

15 Y^1 für Chlor, Trichlormethoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, 1-Imidazolyl oder 1,2,4-Triazolyl steht und

Y^2 für Chlor, Trichlormethoxy, 1-Imidazolyl oder 1,2,4-Triazolyl steht,

20 gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels umgesetzt und cyclokondensiert.

- C) Azacyclodepsipeptide der oben angegebenen Formel (I-a) lassen sich herstellen, indem man Azadepsipeptide der Formel (V)



5

in welcher

X^2, X^3, X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen und

10 R^1 bis R^{12} und Y^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels cyclokondensiert.

15 Weiter wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind zur Bekämpfung von Helminthen in der Tier- und Humanmedizin.

Die neuen Verbindungen sind durch die Formel (I) allgemein definiert. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Substituenten, beziehungsweise die

20 Bereiche die folgenden Bedeutungen haben:

R^1, R^2, R^3 und R^4 stehen unabhängig voneinander jeweils bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_{16} -Alkyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom

substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl insbesondere Acetoxymethyl oder 1-Acetoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl insbesondere Methoxymethyl oder 1-Methoxyethyl, Aryl-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Mercaptoalkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, Aryloxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Phenoxy-carbonyl-methyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, Carbamoyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl oder Carbamoylethyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₆-alkyl oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Benzyloxy oder Silyloxy, das durch C₁-C₄-Alkyl und/oder Phenyl trisubstituiert ist, substituiertes Aryl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Hetaryl oder Hetaryl-C₁-C₄-alkyl.

15

R⁵⁻¹, R⁶⁻¹, R⁷⁻¹ und R⁸⁻¹ stehen unabhängig voneinander jeweils bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Mercaptomethyl, 2-Methylthioethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 3-Guanidinopropyl, Phenyl, Benzyl, 4-Hydroxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2-Nitrobenzyl, 3-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Aminobenzyl, 3-Aminobenzyl, 4-Aminobenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, 4-Iodbenzyl, α -Naphthylmethyl, β -Naphthylmethyl, 3-Indolylmethyl, 4-Imidazolylmethyl, 1,2,3-Triazol-1-yl-methyl, 1,2,4-Triazol-1-yl-methyl, 3-Thienylmethyl, 3-Benzothienylmethyl, 2-Pyridylmethyl oder 3-Pyridylmethyl, wobei funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt vorliegen können.

25

R⁹⁻¹, R¹⁰⁻¹, R¹¹⁻¹ und R¹²⁻¹ stehen unabhängig voneinander jeweils bevorzugt für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

30

die Restepaare R^{5-1}/R^{9-1} , R^{6-1}/R^{10-1} , R^{7-1}/R^{11-1} und R^{8-1}/R^{12-1} stehen auch bevorzugt jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$.

- 5 R^{5-2} bis R^{12-2} stehen unabhängig voneinander bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_{15} -Alkyl, insbesondere auch 3,7,11-Trimethyldodecyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl,
- 10 C_1 - C_6 -Mercaptoalkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl oder Carboxy-tert.-butyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl,
- 15 insbesondere Methoxycarbonylmethyl oder Ethoxycarbonylethyl, Aryloxy-carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Phenoxycarbonylmethyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy-carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxy-carbonylmethyl, Carbamoyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl oder Carbamoylethyl, Amino- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Aminopropyl oder Aminobutyl, C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl insbesondere Methylaminopropyl oder Methyl-
- 20 amino, Di- (C_1-C_4) -alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl insbesondere Dimethylaminopropyl oder Dimethylaminobutyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylamino- C_1 - C_6 -alkyl, oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- (C_1-C_4) -alkylamino, Benzylamino, Dibenzyl-
- 25 amino, geschütztes Amino wie z.B. Acetyl-, t-Butoxycarbonyl-, Benzyl-oxycarbonyl- oder Fmoc-amino, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_1 - C_4 -Halogenalkoxy substituiertes Aryl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, Hetaryl oder Hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl, wobei gegebenenfalls eine NH-Funktion im heterocyclischen Ring durch eine Aminoschutzgruppe, wie beispielhaft o.a.,
- 30 derivatisiert sein kann.

Die Restepaare R^{5-2}/R^{9-2} , R^{6-2}/R^{10-2} , R^{7-2}/R^{11-2} und R^{8-2}/R^{12-2} stehen auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander bevorzugt für die gegebenenfalls einfach bis vierfach durch C_1 - C_4 -Alkyl substituierten Reste $-(CH_2)_3$ - und $-(CH_2)_4$ -.

5

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 stehen unabhängig voneinander jeweils besonders bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl oder 1-Benzyloxyethyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl oder Ethoxycarbonylethyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyloxy-carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Amino- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Aminopropyl oder Aminobutyl, C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl insbesondere Methylaminopropyl oder Methylamino, Di- $(C_1$ - $C_4)$ -alkyl-amino- C_1 - C_6 -alkyl insbesondere Dimethylaminopropyl oder Dimethylaminobutyl oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Benzyloxy oder Silyloxy, das durch C_1 - C_4 -Alkyl und/oder Phenyl trisubstituiert ist, substituiertes Phenyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, Naphthylmethyl, 5- oder 6-gliedriges Hetaryl, insbesondere Thienyl, Thiazolyl oder Pyridyl, Indolyl, Benzo-1,3-dioxolyl, 5- oder 6-gliedriges Hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl insbesondere Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Imidazolylmethyl oder Pyridylmethyl oder Indolyl- C_1 - C_4 -alkyl.

25

R^{5-1} , R^{6-1} , R^{7-1} und R^{8-1} stehen unabhängig voneinander jeweils besonders bevorzugt für Methyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, Hydroxymethyl, Benzyl, 4-Hydroxybenzyl, wobei Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt vorliegen können.

30

R^{9-1} , R^{10-1} , R^{11-1} und R^{12-1} stehen unabhängig voneinander jeweils besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl.

5 Die Restepaare R^{5-1}/R^{9-1} , R^{6-1}/R^{10-1} , R^{7-1}/R^{11-1} und R^{8-1}/R^{12-1} stehen auch besonders bevorzugt und jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$.

R⁵⁻² bis R¹²⁻² stehen unabhängig voneinander besonders bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, insbesondere Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl oder 1-Acetoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxymethyl oder 1-Methoxyethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl oder 1-Benzyloxyethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl oder tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Benzylamino, Dibenzylamino, geschütztes Amino wie z.B. Acetyl-, t-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder FMOC-amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₂-Halogenalkoxy substituiertes Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, 5- oder 6-gliedriges Hetaryl, insbesondere Thienyl, Thiazolyl oder Pyridyl, 5- oder 6-gliedriges Hetaryl-C₁-C₄-alkyl oder Indolyl-C₁-C₄-alkyl.

Die Restepaare R^{5-2}/R^{9-2} , R^{6-2}/R^{10-2} , R^{7-2}/R^{11-2} und R^{8-2}/R^{12-2} stehen auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander besonders bevorzugt für die gegebenenfalls einfach bis vierfach durch Methyl substituierten Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$.

R^1, R^2, R^3 und R^4 stehen unabhängig voneinander jeweils ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, tert.-Pentyl, n-Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, n-Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooctyl, sec.-Octyl, n-Decyl oder n-Dodecyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Fluormethyl, Trifluormethyl oder Trichlormethyl, für C_2 - C_6 -Alkenyl, insbesondere Vinyl oder Allyl, für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, für C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Cyclopropylmethyl, für Methylthioethyl oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Trifluormethyl, Trichlormethyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Benzyloxy substituiertes Phenyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Benzyl, 3-Naphthylmethyl, Benzo-1,3-dioxol-5-yl, Thienylmethyl, Imidazolylmethyl oder Indolylmethyl.

$R^{5-1}, R^{6-1}, R^{7-1}$ und R^{8-1} stehen unabhängig voneinander jeweils ganz besonders bevorzugt für Methyl, iso-Propyl, iso-Butyl oder sec.-Butyl.

$R^{9-1}, R^{10-1}, R^{11-1}$ und R^{12-1} stehen jeweils ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl.

Die Restepaare $R^{5-1}/R^{9-1}, R^{6-1}/R^{10-1}, R^{7-1}/R^{11-1}$ und R^{8-1}/R^{12-1} stehen auch ganz besonders bevorzugt und jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$.

R^{5-2} bis R^{12-2} stehen unabhängig voneinander ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl,

tert.-Pentyl, n-Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, n-Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl oder 3,7-Dimethyloctyl, für C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder Cycloheptylmethyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Trifluormethyl, Trichlormethyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Benzyloxy substituiertes Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, 5- oder 6-gliedriges Hetarylmethyl, insbesondere Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Furylmethyl oder Pyridylmethyl oder für Indolylmethyl.

Die Restepaare R⁵⁻²/R⁹⁻², R⁶⁻²/R¹⁰⁻², R⁷⁻²/R¹¹⁻² und R⁸⁻²/R¹²⁻² stehen auch ganz besonders bevorzugt und jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für den gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Methyl substituierten Rest -(CH₂)₄-.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Methyl stehen, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Dialkylamino, Morpholino substituiert sein kann,

die Gruppen X¹-R⁵, X²-R⁶, X³-R⁷, X⁴-R⁸ unabhängig voneinander für die Reste



oder



5 stehen, in welchen

R^5, R^6, R^7 und R^8 unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere für verzweigtes C_4 -Alkyl, ganz besonders für i-Butyl stehen, wobei

10 mindestens einer der Reste X^1, X^2, X^3 und X^4 für $\begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \end{array}$ steht;

R^9, R^{10}, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl stehen.

15 Erfindungsgemäß bevorzugt werden die Verbindungen der Formel (I), in welchen einer der Reste X^1, X^2, X^3 und X^4 für N steht.

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt werden die Verbindungen der Formel (I), in welchen zwei der Reste X^1, X^2, X^3 und X^4 für N stehen.

20

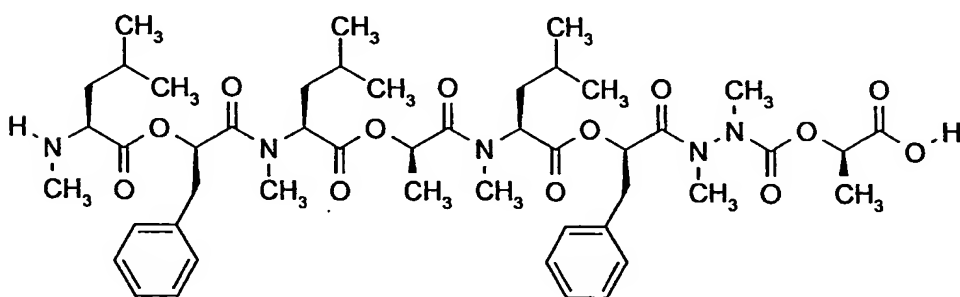
Gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl oder Alkenyl können, auch in Verbindung mit Heteroatomen, wie z.B. in Alkoxy, soweit möglich, jeweils geradkettig oder verzweigt sein.

25 Gegebenenfalls substituierte Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

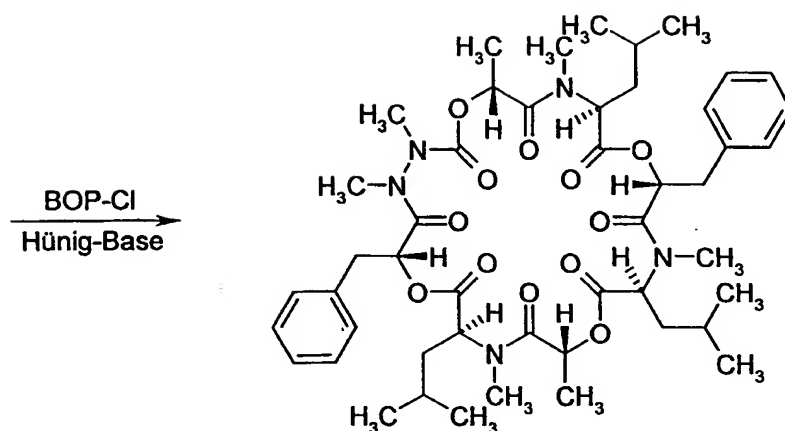
Im vorliegenden Text werden neben den allgemeinen bekannten Dreibuchstaben-codes für Aminosäuren und den Abkürzungen für Alkylgruppen folgende Abkürzungen verwendet:

- 5 Lac: 2-Hydroxypropionsäure (Milchsäure)
 Ph: Phenyl
 Bn: Benzyl
 Boc tert.-Butoxycarbonyl
 PhLac: 2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure (β-Phenylmilchsäure)
 10 AzaAla: 2-Azaalanin (*N*-Methyl-*N*-Aminocarbaminsäure)
 Azaxyz: 2-azaanaloge Aminosäure „xyz“

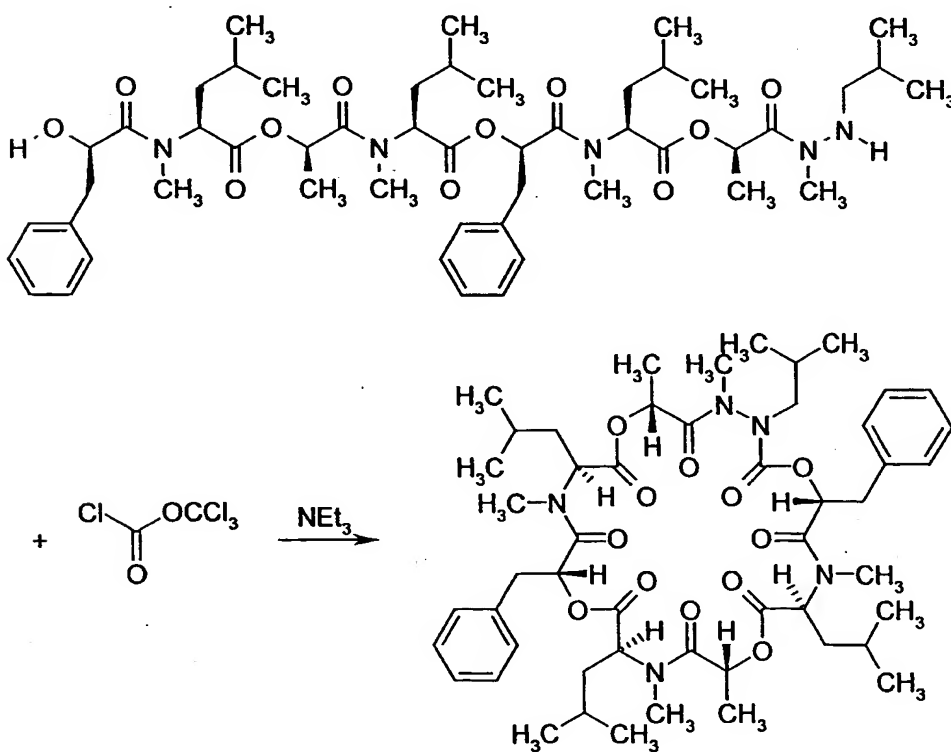
- Verwendet man beispielsweise H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeAzaAla-D-Lac-OH als Ausgangsstoff sowie Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid (BOP-Cl) als Reaktionshilfsmittel und Ethyldiisopropylamin als Base so
 15 kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



- 16 -

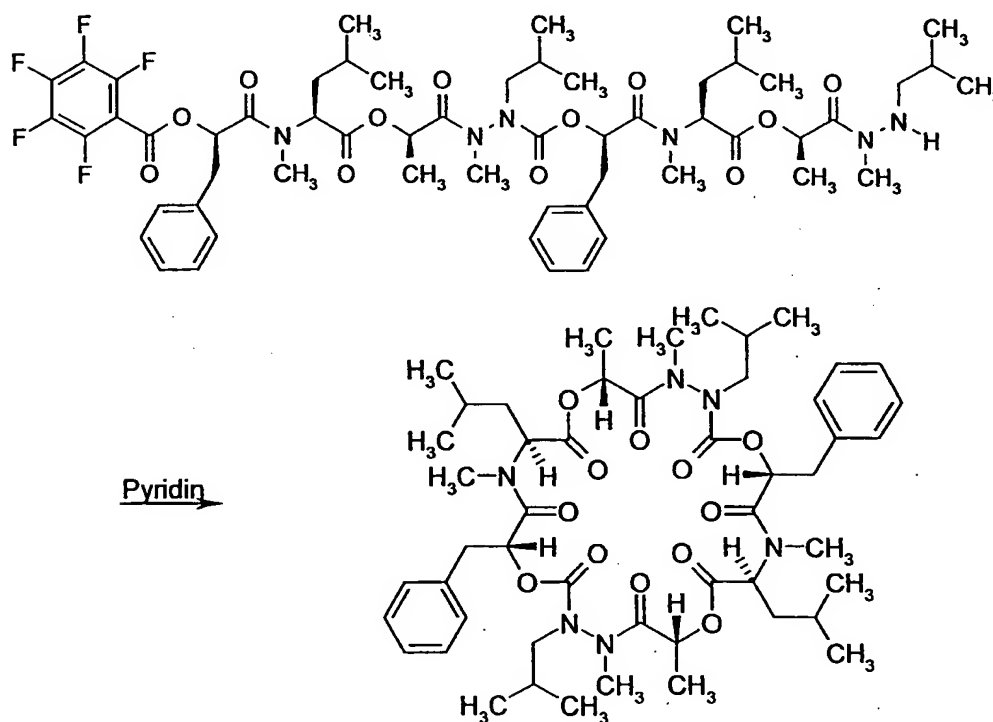


- Verwendet man beispielsweise H-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-N(CH₃)-N(s-Bu)H und Diphosgen als Ausgangsstoffe sowie Triethylamin als Reaktionshilfsmittel so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens
- 5 Reaktionshilfsmittel so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verwendet man beispielsweise $F_3Ph-CO-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeAzaLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-N(CH_3)-N(s-Bu)H$ als Ausgangsstoff sowie Pyridin als Reaktionshilfsmittel, so kann der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

5

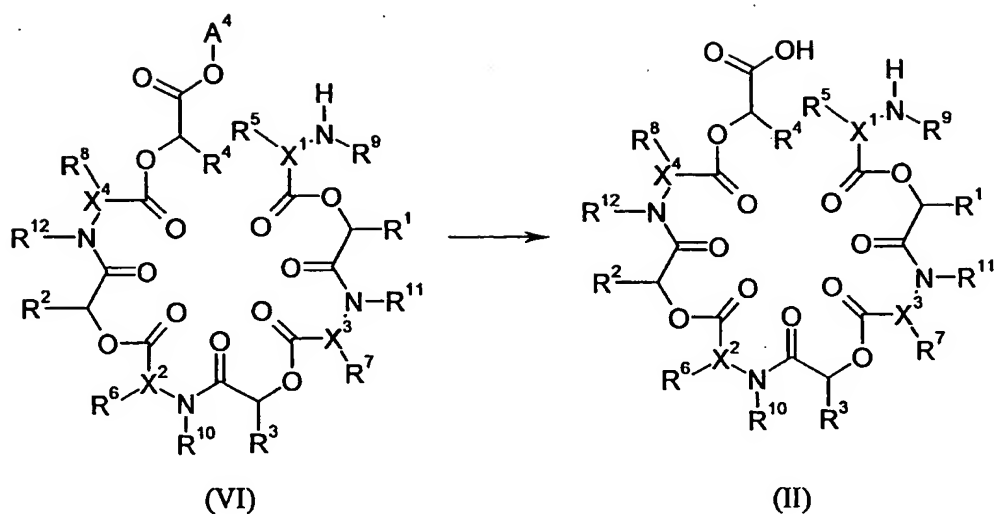


10

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) benötigten Azadepsipeptide sind durch die Formel (II) allgemein definiert. In dieser Formel stehen X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und R^1 bis R^{12} vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der Aza-Cyclodepsipeptide der Formel (I) als bevorzugte Substituenten genannt wurden. Die Azadepsipeptide der Formel (II) sind neu.

15

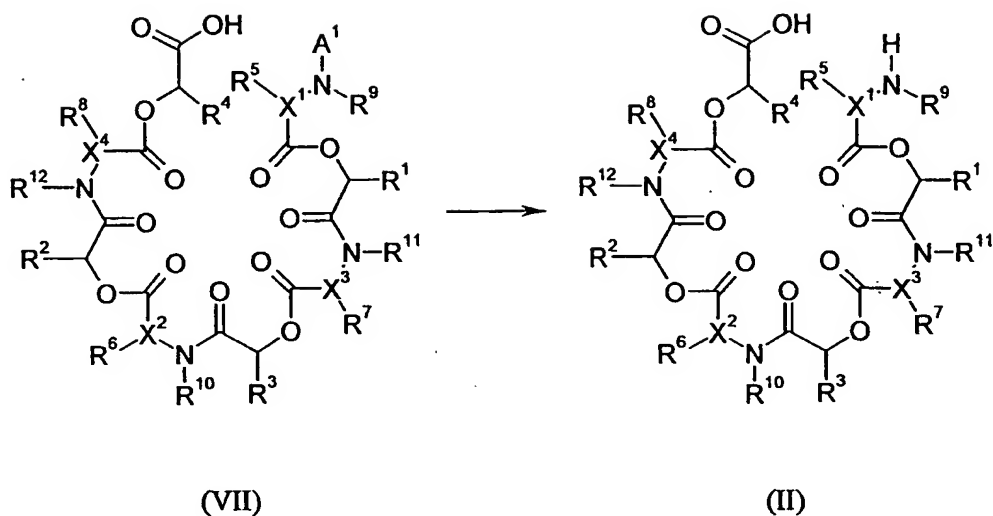
Azadepsipeptide der Formel (II) lassen sich z.B. herstellen, indem man in einem Verfahren (A.a) die Schutzgruppe C-terminal geschützter Azadepsipeptide der Formel (VI) gemäß dem folgenden Reaktionsschema abspaltet:



- 5 In Formel (VI) steht A⁴ für eine C-terminale Schutzgruppe wie beispielsweise tert.-Butyl oder Benzyl (Vgl. z.B. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Ed., John Wiley & Sons, New York 1991).

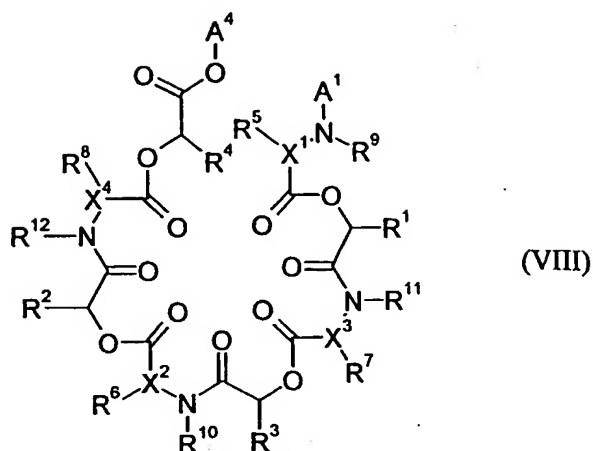
10 Die Reaktion läßt sich mittels üblicher Methoden C-terminaler Deblockierung wie Acidolyse, beispielsweise im Falle eines tert.-Butylesters, oder katalytischer Hydrierung, beispielsweise im Falle eines Benzylesters, durchführen.

15 Azadepsipeptide der Formel (II) lassen sich z.B. auch herstellen, indem man in einem Verfahren (A.b) die Schutzgruppe N-terminal geschützter Azadepsipeptide der Formel (VII) gemäß dem folgenden Reaktionsschema abspaltet:



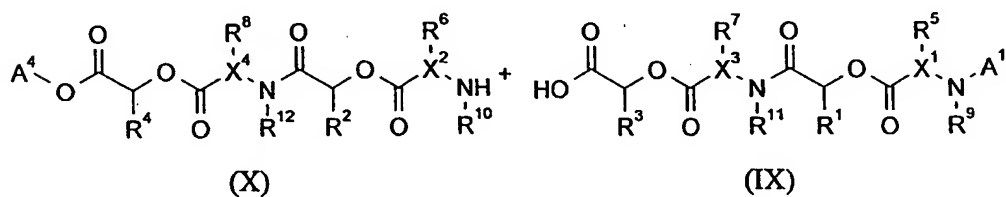
- 5 In Formel (VII) steht A^1 für eine N-terminale Schutzgruppe wie beispielsweise tert.-Butoxycarbonyl (BOC), Benzyloxycarbonyl (Cbz) oder Benzyl (Bn) (Vgl. z.B. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Ed., John Wiley & Sons, New York 1991).
- 10 Die Reaktion läßt sich mittels üblicher Methoden N-terminaler Deblockierung wie Acidolyse, beispielsweise im Falle der BOC-Gruppe, oder katalytischer Hydrierung, beispielsweise im Falle einer Benzylgruppe, durchführen.

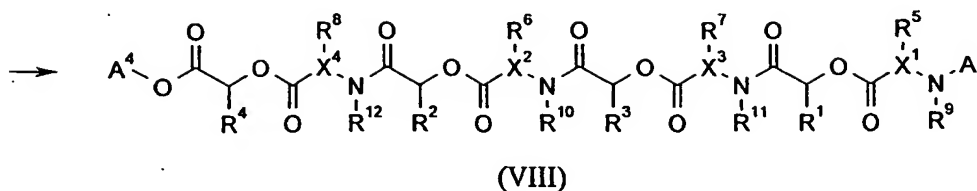
- 15 Die für die Durchführung des Verfahrens (A.a) benötigten C-terminal geschützten Azadepsipeptide der Formel (VI) bzw. die zur Durchführung des Verfahrens (A.b) benötigten N-terminal geschützten Azadepsipeptide der Formel (VII) lassen sich herstellen, indem man von N- und C-terminal geschützten Azadepsipeptiden der Formel (VIII)



5 ausgeht und entweder in einem Verfahren (A.a.b) analog zu (A.b) die N-terminale Schutzgruppe abspaltet oder in einem Verfahren (A.b.a) analog zu (A.a) die C-terminale Schutzgruppe abspaltet. Je nach Art der Schutzgruppe kann man in einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens auch in einem Schritt beide Schutzgruppen abspalten und von Verbindungen der Formel (VIII) direkt zu Verbindungen der Formel (II) gelangen (Verfahren A.a/b).

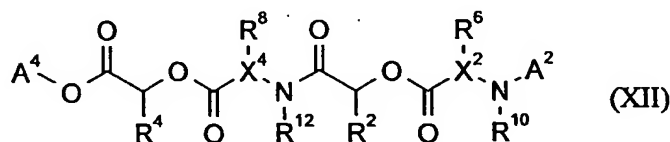
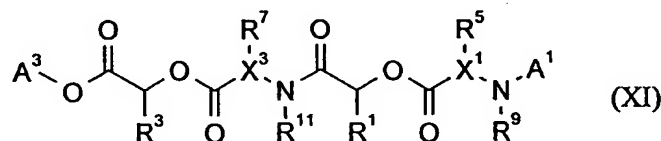
10 Aza-Octadepsipeptide der Formel (VIII) lassen sich z.B. herstellen, indem man Verbindungen der Formel (IX) mit Verbindungen der Formel (X) in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels wie BOP-Cl oder HATU (u.a.) und einer Base wie Hünig-Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels wie Dichlormethan gemäß dem folgendem Reaktionsschema umsetzt:





Als Reaktionshilfsmittel, Basen und Lösungsmittel sind die weiter unten bei
5 Verfahren (A) aufgelisteten geeignet.

N-terminal geschützte Azadepsipeptide der Formel (IX) lassen sich z.B. herstellen,
indem man die O-Schutzgruppe A³ beidseitig geschützter Azadepsipeptide der
Formel (XI), C-terminal geschützte Azadepsipeptide der Formel (X), indem man die
10 N-Schutzgruppe A² beidseitig geschützter Azadepsipeptide der Formel (XII) analog
den oben angegebenen allgemein bekannten Methoden abspaltet.

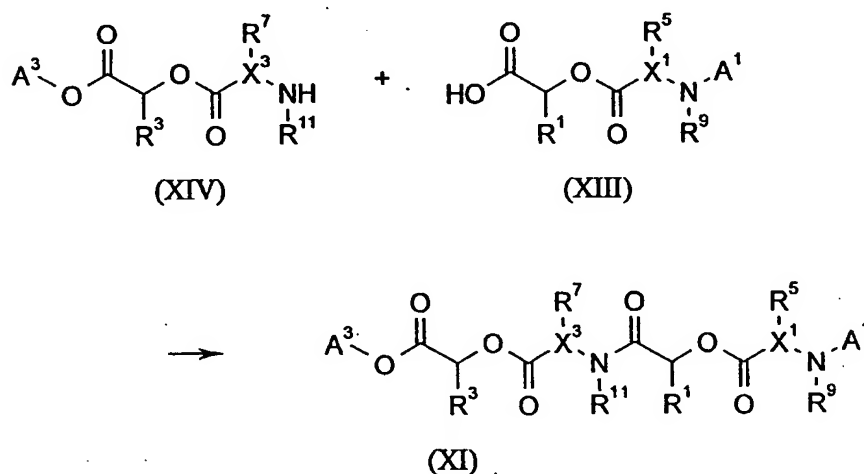


15

In Formel (XI) steht A³ für eine C-terminale Schutzgruppe wie für A⁴ angegeben. In
Formel (XII) steht A² für eine N-terminale Schutzgruppe wie für A¹ angegeben. Die
beidseitig geschützten (Aza)-Tetradepsipeptide könnte man prinzipiell zu einer ein-
20 zigen allgemeinen Formel zusammenfassen, weil die ungeradzahlig indizierten Reste
in Formel (XI) und die nächst höher geradzahlig indizierten Reste in Formel (XII) für
diesselben Listen von Resten stehen. Es soll zum Ausdruck kommen, daß bei jeder
Synthese einer individuellen Verbindung der Formel (I), die Reste voneinander
unabhängig wählbar sind, d.h. die Bausteine (XI) und (XII) gleich oder verschieden

sein können. Im weiteren soll hier stellvertretend die Synthese der Verbindung der Formel (XI) erläutert werden, weil dasselbe auch für die Darstellung von (XII) gilt.

Reine Tetradepsipeptide der Formel (XI) ($X^1, X^2 = \text{CH}$) sind aus Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 46, 67-75 (1994) und J. Antibiot. 47, 1322-1327 (1994) bekannt oder können nach analogen Methoden hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (XI) können z.B. hergestellt werden, indem man Bausteine der Formel (XIII) mit Bausteinen der Formel (XIV) in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels wie BOP-Cl oder HATU und einer Base wie Hünig-Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels wie Dichlormethan gemäß dem folgenden Reaktionsschema verknüpft:

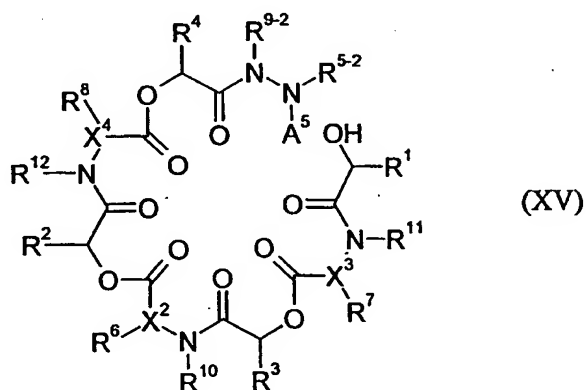


Als Reaktionshilfsmittel, Basen und Lösungsmittel sind die bei Verfahren (A) Aufgelisteten geeignet.

Einfach geschützte Didepsipeptide der Formeln (XIII) und (XIV) sind aus der o.a. Literatur bekannt oder können z.B. analog dort angegebener Methoden hergestellt werden. Einfach geschützte Aza-Didepsipeptide der Formeln (XIII) und (XIV) sind aus DE-A1 19612644 bekannt oder können z.B. analog zu den dort angegebenen Methoden hergestellt werden.

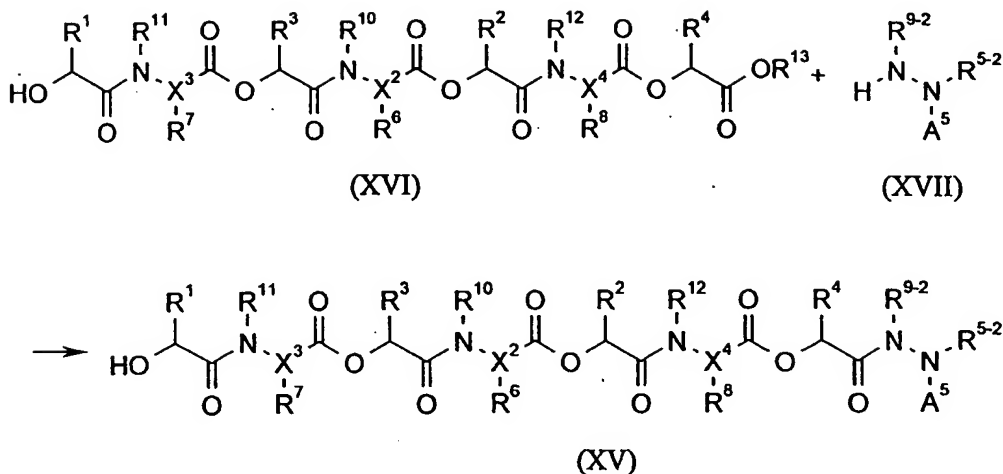
Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) benötigten Verbindungen sind durch die Formel (III) allgemein definiert. In dieser Formel stehen X^2 bis X^4 und R^1 bis R^{12} vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der Aza-Cyclodepsipeptide der Formel (I) als bevorzugte Substituenten genannt wurden.

Verbindungen der Formel (III) lassen sich z.B. herstellen, indem man die N-terminale Schutzgruppe A^5 von Verbindungen der Formel (XV) nach weiter oben angegebenen üblichen Methoden abspaltet



In Formel (XV) steht A^5 für eine N-terminale Schutzgruppe wie für A^1 angegeben.

Verbindungen der Formel (XV) lassen sich z.B. herstellen, indem man (Aza)-Depsipeptidester der Formel (XVI) mit Hydrazinen der Formel (XVII) gemäß dem folgenden Reaktionsschema umsetzt:



5

In Formel (XVI) steht R^{13} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Aryl. (Aza-)Depsipeptidester der Formel (XVI) lassen sich z.B. analog der Synthese der Verbindung (VII) durch die dort angewandten oder beschriebenen peptidchemischen Methoden herstellen.

10

Hydrazine der Formel (XVII) sind zum Teil bekannt oder können nach bekannten Methoden erhalten werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 1712).

Die weiterhin zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) benötigten Verbindungen sind durch die Formel (IV) allgemein definiert. In dieser Formel steht Y^1 vorzugsweise für Chlor, Trichlormethoxy, Methoxy, Ethoxy, 1-Imidazolyl, 1,2,4-Triazolyl oder Z-substituiertes Aryloxy, insbesondere Pentafluorphenyl, 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl, Y^2 vorzugsweise für Chlor, Trichlormethoxy, Methoxy, Ethoxy, 1-Imidazolyl oder 1,2,4-Triazolyl.

20

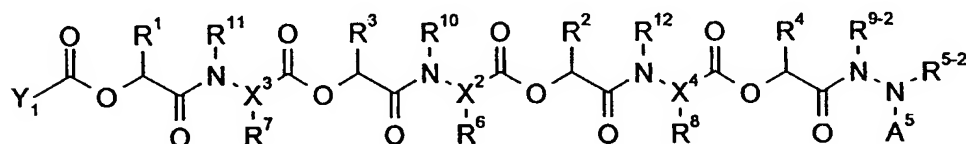
Die Verbindungen der Formel (IV) sind als Phosgen bzw. Phosgenäquivalente allgemein bekannt (vgl. z.B. Org. Syntheses Coll. Vol. 5, 201 (1973)).

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) benötigten Verbindungen sind durch die Formel (V) allgemein definiert. In dieser Formel stehen X^2 ,

25

X^3 , X^4 , R^1 bis R^{12} vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der Aza-Cyclodepsipeptide der Formel (I) als bevorzugte Substituenten genannt wurden. Y^1 steht bevorzugt für Chlor, Trichlormethoxy, 1-Imidazolyl, 1,2,4-Triazolyl oder Z-substituiertes Aryloxy, insbesondere Pentafluorphenyl, 4-Nitrophenyl oder 2,4-Dinitrophenyl.

Verbindungen der Formel (V) lassen sich z.B. herstellen, indem man die N-terminale Schutzgruppe A^5 von Verbindungen der Formel (XVIII) nach weiter oben angegebenen Methoden abspaltet.



(XVIII)

Verbindungen der Formel (XVIII) lassen sich z.B. herstellen, indem man oben beschriebene Verbindungen der Formel (XV) mit einem der bei Verfahren B) beschriebenen Phosgenierungsreagenzien der Formel (IV) umsetzt und falls gewünscht, das erhaltene Produkt der Formel (XVIII), in der Y^1 nicht für Z-substituiertes Aryloxy steht, mit einem entsprechenden Phenol oder Phenolat wie beispielsweise 2,4-Dinitrophenol umsetzt.

Als Reaktionshilfsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) eignen sich alle Verbindungen die zur Knüpfung einer Amidbindung geeignet sind (vgl. z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/2; Bodensky et al.; Peptide Synthesis 2nd ed., Wiley & Sons, New York 1976). Vorzugsweise kommen folgende Methoden in Frage: Aktivestermethode mit Pentafluorphenol (Pfp), N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), Kopplung mit Carbo-diimiden wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N' -(3-Dimethylaminopropyl)- N -ethyl-

carbodiimid (EDC) sowie die Gemischte-Anhydrid-Methode oder die Kopplung mit Phosphorreagenzien wie 1-Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP), *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid (BOP-Cl), Diphenylphosphorylazid (DPPA) oder Cyanphosphonsäurediethylester (DEPC).
5 Besonders bevorzugt ist die Kopplung mit BOP-Cl, HATU oder EDC in Gegenwart von HOBt.

Als Lösungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) kommen organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielhaft seien genannt: aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlor-, Trichlorethan oder Tetrachlorethylen; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-*t*-butyl-, Methyl-*t*-Amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol; Ketone, wie Aceton, Butanon, Methyl-isobutylketon oder Cyclohexanon; Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, *n*- oder *i*-Butyronitril oder Benzonitril; Amide, wie Formamid, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid, *N*-Methylformanilid, *N*-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyl-tetrahydro-2-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, Tetramethylharnstoff oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; N-Oxide wie *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid; Ester wie Methyl-, Ethyl- oder Butylacetat; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Sulfone, wie Sulfolan.
15
20
25

Die Cyclisierung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base durchgeführt. Als solche kommen anorganische oder organische Basen in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Erdalkalimetall- oder Alkalimetallhydroxide, -alkoholate, -acetate, -carbonate oder -hydrogencarbonate, wie beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Ammoniumhydroxid, Natrium-methylat, Natrium-ethylat, Kalium-*tert.*-butylat, Natrium-,
30

Kalium-, Calcium- oder Ammoniumacetat, Natrium-, Kalium- oder Ammoniumcarbonat, Natriumhydrogen- oder Kaliumhydrogencarbonat sowie tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, Ethyl-diisopropylamin, N,N-Dimethylanilin, N,N-Dimethyl-benzylamin, Pyridin, Picolin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU).

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (A) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei der Cyclisierung bei Temperaturen zwischen -40°C und +150°C, bevorzugt bei -20°C bis 100°C, besonders bevorzugt bei 0°C bis Raumtemperatur.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) werden die Verbindung der Formel (II) und die Base im allgemeinen im molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:3, vorzugsweise 1:2, eingesetzt. Man arbeitet dabei vorteilhaft bei hoher Verdünnung, d.h. im allgemeinen setzt man pro Mol Verbindung der Formel (II) 50 bis 5000 ml Lösungsmittel ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren (B) kann in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt werden. Als solches werden vorzugsweise die beim Verfahren (A) aufgelisteten eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (B) kann in Gegenwart eines geeigneten Reaktionshilfsmittels durchgeführt werden. Als solches kommen alle beim Verfahren (A) aufgelisteten Basen in Frage.

Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (B) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -20°C und +150°C, vorzugsweise zwischen +20°C und 120°C,

wobei man gegebenenfalls die Cyclisierung erst nach der Umsetzung der beiden Reaktionspartner durch Temperaturerhöhung einleitet.

5 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) setzt man pro Mol der Verbindung der Formel (III) 1,0 bis 2,0 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 1,2 Mol Verbindung (IV) und gegebenenfalls 1,0 bis 5 Mol Reaktionshilfsmittel ein.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren (C) kann in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt werden. Als solches werden vorzugsweise die beim Verfahren (A) Aufgelisteten eingesetzt.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren (C) kann in Gegenwart eines geeigneten Reaktionshilfsmittels durchgeführt werden. Als solches kommen alle beim Verfahren (A) aufgelisteten Basen in Frage.

20 Die Reaktionstemperatur kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (C) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -20°C und +150°C, vorzugsweise zwischen +20°C und 120°C.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) werden gegebenenfalls die Verbindung der Formel (IX) und die Base im allgemeinen im molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:3, vorzugsweise äquimolar eingesetzt.

25 Die Umsetzungen der erfindungsgemäßen Verfahren können bei Normaldruck oder unter erhöhtem Druck durchgeführt werden. Vorzugsweise wird bei Normaldruck gearbeitet. Die Reaktionsdurchführung, Aufarbeitung und Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgt nach allgemein üblichen, bekannten Methoden. Die Endprodukte werden vorzugsweise durch Kristallisation, chromatographische Trennung oder durch

Entfernung der flüchtigen Bestandteile, gegebenenfalls im Vakuum, gereinigt (vergl. auch die Herstellungsbeispiele).

Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, insbesondere:

15 Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllbothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonorus spp..

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocostoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosoma spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Anhyra spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydratigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepsis spp., Echinolepsis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

25 Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Cyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp.,

Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischöderius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp.,
5 Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Collyrichum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichlomosoides
10 spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp.,
15 Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyaloccephalus spp., Cyliodropharynx spp., Poteriostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostomum spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp.,
20 Neoststrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumoststrongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphoststrongylus spp., Parelaphoststrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyoststrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp., Cylicocyclus spp.; Cylicodontophorus spp..
25

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspicularis spp., Heterakis spp..

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

5 Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

10 Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..

Aus der Gruppe der Gigantohynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp..

15 Beispielsweise zeigen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe hervorragende Wirkung gegen Larven von *Trichinella spiralis* und Würmer wie *Nippostrongylus brasiliensis*.

20 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztier wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

25 Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

30 Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Fasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on) und des Einpuderns. Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

10 Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

15

Emulsionen und Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; halbfeste Zubereitungen;

20

Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

25 Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die
30 Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische
5 derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zu Injektion geeignet sind, lösen.

10 Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäure-
15 ester, n-Butanol.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt,
20 wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen, Baden oder Waschen) aufgebracht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen be-
25 schrieben hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulose-
30 derivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff entweder die Haut durchdringt und systemisch wirkt oder sich auf der Körperoberfläche verteilt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglykole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfat, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- 5 Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novan-
tisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginat, Gelatine.

10

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

- 15 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

20

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/-Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäure der Kettenlänge C₈-C₁₂ oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.

25

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykol-pelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₆-C₁₈, Isopropylmyristat, Isopropyl-

30

palmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂-C₁₈, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a..

5

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleyl-alkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

10

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglykol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

15

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

20

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

25

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der

30

aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben Angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

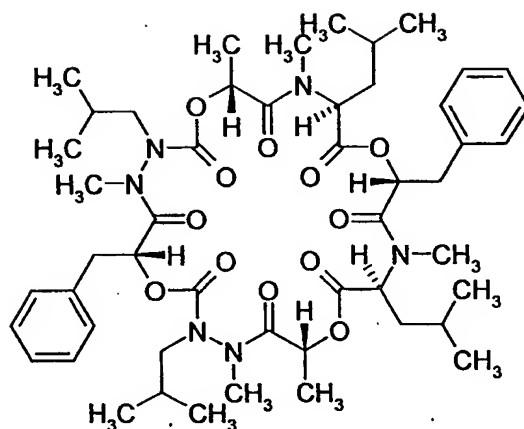
Organische Stoffe sind z.B. Zucker-, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

- 5 Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.
- 10 Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazolthiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.
- 15 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gew.-%.
- Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 bis 90 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 50 Gew.-%.
- 20 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.
- 25 Die Herstellung und die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bzw. Zwischenprodukte gehen aus den nachfolgenden Beispielen hervor.

HerstellbeispieleBeispiel I-1

5 (Verfahren A)



800 mg (0,825 mmol) H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-OH (z.B. aus Beispiel II-1) wurden unter Argonatmosphäre in
 10 1000 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wurden zu der Lösung 266 mg (2,06 mmol) Ethyldiisopropylamin und 252 mg (0,99 mmol) BOP-Cl zugegeben. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 24 h nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde danach mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Säulen-
 15 chromatographie (Kieselgel, Ø=4,5 cm, l=25 cm; Cyclohexan : Ethylacetat 1:1) wurden 247 mg 6,18-Dibenzyl-3,9,15,21-tetraisobutyl-4,10,12,16,22,24-hexamethyl-1,7,13,19-tetraoxa-3,4,9,10,16,22-hexaaza-cyclotetracosan-2,5,8,11,14,17,20,23-octaon (cyclo-[MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac]) als gelblicher, bei 90-91°C schmelzender Feststoff erhalten.

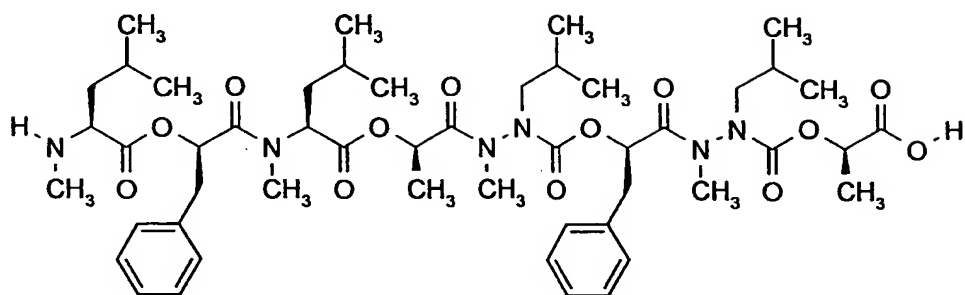
20

Zusätzliche Reinigung durch HPLC (Reversed Phase RP18, 5 µm, Acetonitril/-Wasser-Gradient) ergab nach Gefriertrocknung 121 mg analytisch reine Substanz.

HR-MS:	m/z	ber. für C ₅₀ H ₇₄ N ₆ O ₁₂ Na	973,5262
		gef.	973,5265

5 Herstellung der Vorprodukte

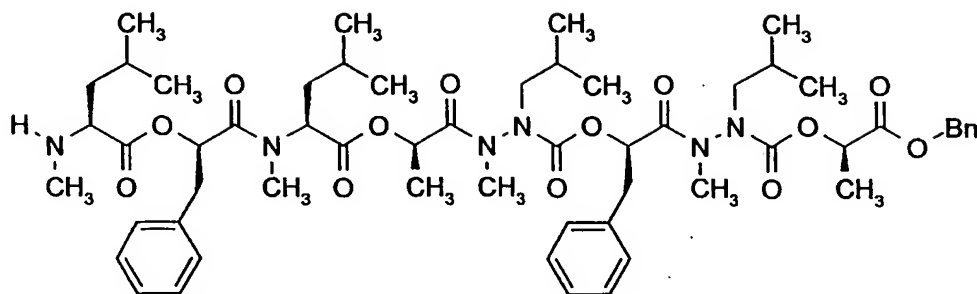
Beispiel II-1



10

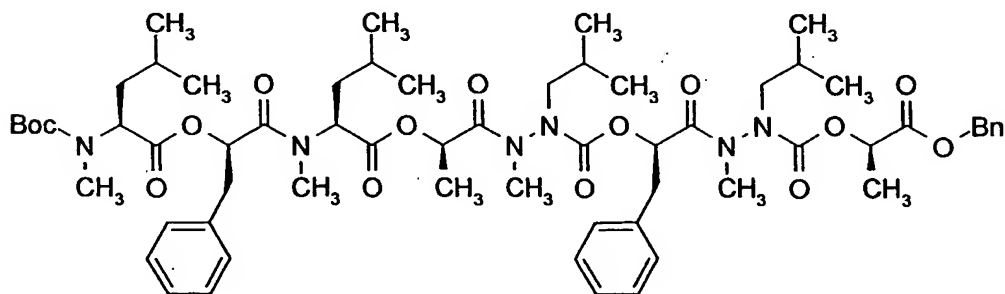
850 mg (0,80 mmol) H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-O-Bn (z.B. aus Bsp. VII-1) wurden in ca. 30 ml Ethylacetat gelöst und bei Normaldruck mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C (10%-ig) hydriert. Nach beendeter Reaktion wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 806 mg H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-OH als leicht gefärbter Schaum erhalten.

15

Beispiel VII-1

- 5 1,36 g (1,173 mmol) Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-O-Bn (z.B. aus Bsp. VII-1) wurden unter Argon in 10 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wurden zu der Lösung langsam 1,34 g (11,73 mmol) Trifluoressigsäure getropft und bei dieser Temperatur über Nacht nachgerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen
- 10 und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden 0,95 g (76% d.Th.) H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-O-Bn als dunkel gefärbtes hochviskoses Öl erhalten.

15

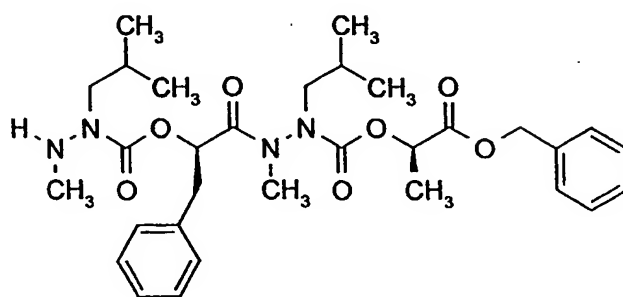
Beispiel VIII-1

2,67 g (4,5 mmol) Carbonsäure Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 46, 67-75 (1994) und J. Antibiot. 47, 1322-1327 (1994)) wurden unter Argon in 45 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wurden nacheinander 1,40 g (5,5 mmol) BOP-Cl und 0,59 g (5,8 mmol) *N*-Methylmorpholin langsam zugegeben. Nach ca. 1 h wurden 2,62 g (4,5 mmol) Hydrazin H-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-O-Bn (z.B. aus Beispiel X-1) gelöst in wenig Dichlormethan langsam hinzugegeben. Anschließend wurden weitere 0,59 g *N*-Methylmorpholin zugegeben. Es wurde auf RT erwärmen gelassen und 12 h nachgerührt. Anschließend wurde eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø=4,5 cm, l=25 cm; Cyclohexan : Ethylacetat 3:1) wurden 2,40 g (46% d.Th.) Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-O-Bn als gelbes hochviskoses Öl erhalten.

15	HR-MS:	m/z	ber. für C ₆₂ H ₉₀ N ₆ O ₁₅ Na	1181,6362
			gef.	1181,6349

Beispiel X-1

20



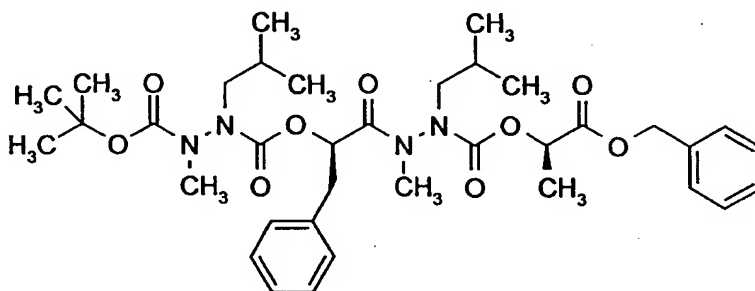
3,08 g (4,5 mmol) Boc-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-O-Bn (z.B. aus Beispiel XII-1) wurden unter Argon in 60 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wurden zu der Lösung langsam 5,14 g (45 mmol) Trifluoressigsäure

25

getropft. Es wurde auf RT erwärmen gelassen und ca. 15 h nachgerührt. Anschließend wurde die Lösung eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 2,67 g (quantitativ) H-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-O-Bn als leicht dunkel gefärbtes viskoses Öl erhalten.

MS (FAB): m/z (rel. Int.): 585 (M+H⁺, 35), 584 (M⁺, 20)

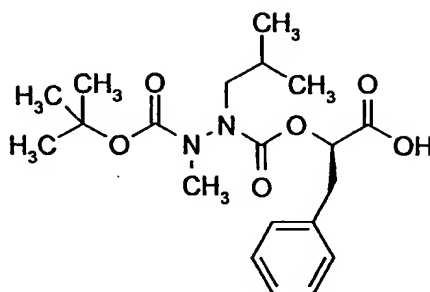
10 Beispiel XI-1



11,9 g (30 mmol) 2-(1-Isobutyl-2-methylhydrazyl)-carbonyloxypropionsäure-benzylester (z.B. aus Beispiel XIV-1 oder WO 9736883) und 9,22 g (30 mmol) 2-(2-tert.-Butoxycarbonyl-1-isobutyl-2-methylhydrazyl)-carbonyloxy-3-phenylelessigsäure (z.B. aus Beispiel XIII-1) wurden unter Argon in 120 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wurden zu der Lösung langsam 9,69 g (75 mmol) Ethyldiisopropylamin und anschließend 9,16 g (36 mmol) BOP-Cl zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0°C wurde auf RT erwärmen gelassen und weitere 12 h nachgerührt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Ø=6 cm, l=30 cm; Cyclohexan : Ethylacetat 6:1) wurden 9,25 g (45% d.Th.) Boc-MeAzaLeu-D-PhLac-MeAzaLeu-D-Lac-O-Bn als gelbes viskoses Öl erhalten.

HR-MS:	m/z	ber. für C ₃₆ H ₅₂ N ₄ O ₉ Na	707,3632
		gef.	707,3634

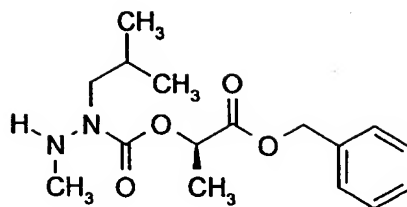
5 Beispiel XIII-1



15,54 g (30 mmol) 2-(2-tert.-Butoxycarbonyl-1-isobutyl-2-methylhydrazyl)-car-
 10 bonyloxy-3-phenylellessigsäure-benzylester (z.B. aus WO 9736883) wurden in 150 ml
 Ethylacetat gelöst und unter bei Normaldruck mit Wasserstoff in Gegenwart von
 Pd/C (10%-ig) hydriert. Nach beendeter Reaktion wurde vom Katalysator abfiltriert
 und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 11,9 g (quantitativ) 2-(2-tert.-
 15 Butoxycarbonyl-1-isobutyl-2-methylhydrazyl)-carbonyloxy-3-phenylellessigsäure als
 gelbbraunes Öl erhalten.

MS: m/z (rel. Int.): 417 (M+Na⁺, 20); 395 (M+H⁺, 10); 394 (M⁺, 5); 393 (M-H⁺,
 10); 339 (70); 321 (40); 295 (100); 173 (60); 148 (50); 131 (35); 101 (35)

¹H-NMR (500 Mhz, CDCl₃): δ (ppm) 0,95 (kompl. Ber., 6H, CH(CH₃)₂); 1,35-1,55
 (kompl. Ber., 10H, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂); 2,6-3,45 (kompl. Ber., 8H, CH₂Ph,
 20 OCH, NCH₂, NCH₃); 7,35 (m, 5H, C₆H₅)

Beispiel XIV-1

- 5 12,25 g (30 mmol) 2-(2-tert.-Butoxycarbonyl-1-isobutyl-2-methylhydrazyl)-carbonyloxy-propionsäure-benzylester (z.B. aus WO 9736883) wurden unter Argon in 100 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wurden zu der Lösung langsam 27,36 g (240 mmol) Trifluoressigsäure getropft. Es wurde auf RT erwärmen gelassen und 24 h nachgerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt, der
- 10 Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden 7,21 g (78% d.Th.) 2-(1-Isobutyl-2-methylhydrazyl)-carbonyloxy-propionsäure-benzylester als hellgelbes viskoses Öl erhalten.
- 15 MS: m/z (rel. Int.): 309 (M+H⁺, 100); 308 (M⁺, 89); 101 (28); 91 (PhCH₂⁺, 100)
¹H-NMR (500 Mhz, CDCl₃): δ (ppm) 0,90 (2d, 6H, CH(CH₃)₂); 1,53 (d, 3H, CHCH₃); 2,70 (br. s, 3H, NCH₃); 3,27 (m, 2H, NCH₂); 5,18 (m, 3H, CH₂Ph, OCH); 7,35 (m, 5H, C₆H₅)

Anwendungsbeispiele

Beispiel A

5 Trichinen-Test (in-vitro Experiment)

Man isolierte *Trichinella spiralis* Larven aus Skelettmuskeln und Diaphragmen von SPF/CFW1 Mäusen und bewahrte sie in 0,9%-iger NaCl-Lösung auf, die man mit 20 µg ml⁻¹ Clotrimazol ergänzt hatte. Die Inkubation von 20 Larven pro Bestimmung
10 wurde in 2 ml einer Lösung durchgeführt, die pro 500 ml 10 g Bacto Casitone, 5 g Hefeextrakt, 2,5 g Glukose, 0,4 g KH₂PO₄ und 0,4 g K₂HPO₄ (pH 7,2) ergänzt durch 10 µg ml⁻¹ Sisomicin und 1 µg ml⁻¹ Clotrimazol enthielt. 10 mg des zu testenden Wirkstoffes wurden in 0,5 ml Dimethylsulfoxid gelöst und in der Menge zu dem Inkubationsmedium gegeben, daß Endkonzentrationen von 100, 10, 1, 0,1 oder
15 0,01 µg ml⁻¹ erhalten wurden. Nach 5 Tagen Inkubation bei 19 °C wurde der Versuch gestoppt. Die Wirkung der getesteten Verbindungen wurde wie folgt quantifiziert: 3 = volle Wirkung (alle Larven sind tot); 2 = gute Wirkung (nicht alle, aber mehr als die Hälfte der Larven sind tot); 1 = schwache Wirkung (nicht alle, aber mehr als die Hälfte der Larven leben); 0 = keine Wirkung (Zahl der lebenden Larven gleicht der in
20 unbehandelten Kontrolle). (Vgl. Tropenmed. Parasitol. 32, 31-34 (1981).

In diesem Test zeigte beispielsweise die erfindungsgemäße Verbindung gemäß Herstellbeispiel I-1 bei einer beispielhaften Wirkstoffkonzentration von 100 µg/ml eine Wirkung der Stufe 3.

Beispiel B

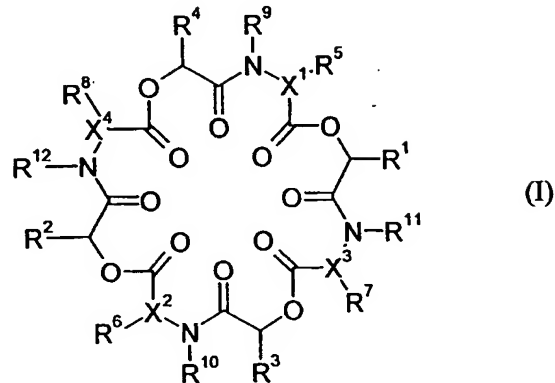
Nippostrongylus-Test (in-vitro Experiment)

- 5 Man isolierte erwachsene *Nippostrongylus brasiliensis* aus dem Dünndarm weiblicher Wistar-Ratten und bewahrte sie in 0,9%-iger NaCl-Lösung auf, die man mit $20 \mu\text{g ml}^{-1}$ Sisomicin und $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ Clotrimazol ergänzt hatte. Die Inkubation jeder Gruppe männlicher oder weiblicher Würmer ohne (Kontrolle) oder mit dem in Dimethylsulfoxid gelösten, zu testenden Wirkstoff wurde in 1,0 ml Nährmedium
- 10 durchgeführt. Zur Bestimmung der Aktivität der Acetylcholinesterase als Indikator für den Lebenszustand der Würmer wurde das Medium entnommen. Die Inkubation und Bestimmung der Enzymaktivität als Test für anthelmintische Wirkung ist in Z. Parasitenkd. 73 190-191 (1987) beschrieben. Das Niveau der Wirkung der Testverbindung wurde wie folgt quantifiziert: 3 = volle Wirkung (95% - 100% Inhibierung
- 15 des Enzyms); 2 = gute Wirkung (75% - 95% Inhibierung); 1 = schwache Wirkung (50% - 75% Inhibierung); 0 = vernachlässigbare Wirkung (weniger als 50% Inhibierung).

- In diesem Test zeigte beispielsweise die erfindungsgemäße Verbindung gemäß
- 20 Herstellbeispiel I-1 bei einer beispielhaften Wirkstoffkonzentration von $100 \mu\text{g/ml}$ eine Wirkung der Stufe 3.

Patentansprüche

1. Aza-Cyclodepsipeptide der Formel (I)



in welcher

X^1, X^2, X^3 und X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen,
wobei mindestens eine dieser Variablen X für Stickstoff steht,

R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff,
jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl,
Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Arylalkoxyalkyl,
Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aryloxycar-
bonylalkyl, Arylalkyloxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl,
Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder für jeweils gegebenenfalls
substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl
oder Hetarylalkyl stehen, und

die Gruppierung $-NR^9-X^1R^5-$ für einen Rest der Formel $-NR^{9-1}-CHR^{5-1}-$ oder
einen Rest der Formel $-NR^{9-2}-NR^{5-2}-$ steht,

die Gruppierung $-NR^{10}-X^2R^6-$ für einen Rest der Formel $-NR^{10-1}-CHR^{6-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{10-2}-NR^{6-2}-$ steht,

5 die Gruppierung $-NR^{11}-X^3R^7-$ für einen Rest der Formel $-NR^{11-1}-CHR^{7-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{11-2}-NR^{7-2}-$ steht,

die Gruppierung $-NR^{12}-X^4R^8-$ für einen Rest der Formel $-NR^{12-1}-CHR^{8-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{12-2}-NR^{8-2}-$ steht,

10 R^{5-1} , R^{6-1} , R^{7-1} und R^{8-1} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Amino oder Hydroxy substituiertes Alkyl, für Mercaptomethyl, Methylthioethyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Guanidinopropyl, für gegebenenfalls durch Amino, Nitro, Halogen, Hydroxy oder Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, für Naphthylmethyl, Indolylmethyl, Imidazolylmethyl, Triazolylmethyl, Thienylmethyl, Benzothienylmethyl oder Pyridylmethyl stehen, wobei funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt vorliegen können,

20 R^{9-1} , R^{10-1} , R^{11-1} und R^{12-1} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen,

wobei die Restepaare R^{5-1}/R^{9-1} , R^{6-1}/R^{10-1} , R^{7-1}/R^{11-1} und R^{8-1}/R^{12-1} auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$ stehen,

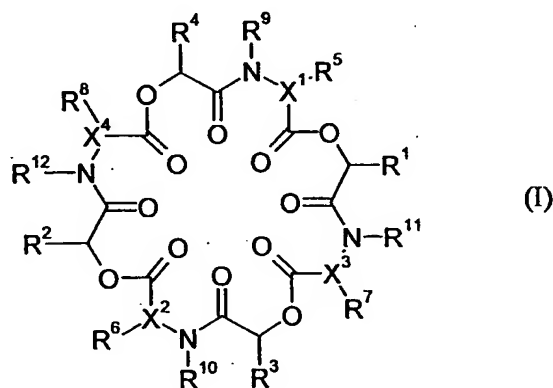
25 R^{5-2} bis R^{12-2} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Arylalkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aryloxy-

30

carbonylalkyl, Arylalkyloxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl stehen und

wobei die Restepaare R^{5-2}/R^{9-2} , R^{6-2}/R^{10-2} , R^{7-2}/R^{11-2} und R^{8-2}/R^{12-2} auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituierten Reste $-(CH_2)_3$ - und $-(CH_2)_4$ - stehen.

2. Verfahren zur Herstellung der Aza-Cyclodepsipeptide der Formel (I)



in welcher

X^1, X^2, X^3 und X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen, wobei mindestens eine dieser Variablen X für Stickstoff steht,

R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Arylalkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aryloxy-

carbonylalkyl, Arylalkyloxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl stehen, und

5

die Gruppierung $-NR^9-X^1R^5-$ für einen Rest der Formel $-NR^{9-1}-CHR^{5-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{9-2}-NR^{5-2}-$ steht,

10

die Gruppierung $-NR^{10}-X^2R^6-$ für einen Rest der Formel $-NR^{10-1}-CHR^{6-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{10-2}-NR^{6-2}-$ steht,

die Gruppierung $-NR^{11}-X^3R^7-$ für einen Rest der Formel $-NR^{11-1}-CHR^{7-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{11-2}-NR^{7-2}-$ steht,

15

die Gruppierung $-NR^{12}-X^4R^8-$ für einen Rest der Formel $-NR^{12-1}-CHR^{8-1}-$ oder einen Rest der Formel $-NR^{12-2}-NR^{8-2}-$ steht,

20

R^{5-1} , R^{6-1} , R^{7-1} und R^{8-1} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Amino oder Hydroxy substituiertes Alkyl, für Mercaptomethyl, Methylthioethyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Guanidinopropyl, für gegebenenfalls durch Amino, Nitro, Halogen, Hydroxy oder Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, für Naphthylmethyl, Indolylmethyl, Imidazolylmethyl, Triazolylmethyl, Thienylmethyl, Benzothienylmethyl oder Pyridylmethyl stehen, wobei funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt vorliegen können,

25

R^{9-1} , R^{10-1} , R^{11-1} und R^{12-1} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen,

30

wobei die Restepaare R^{5-1}/R^{9-1} , R^{6-1}/R^{10-1} , R^{7-1}/R^{11-1} und R^{8-1}/R^{12-1} auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$ stehen,

5 R^{5-2} bis R^{12-2} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Arylalkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aryloxy-carbonylalkyl, Arylalkyloxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Amino-

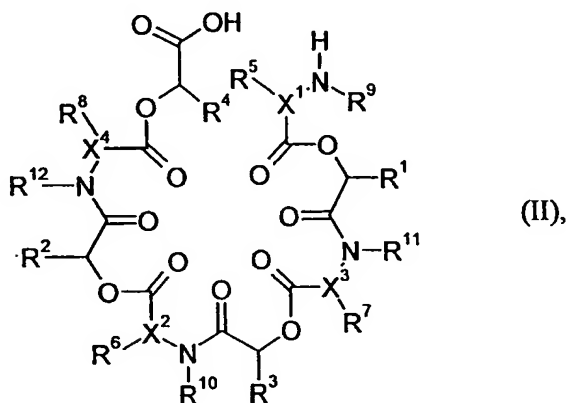
10 alkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl stehen und

15 wobei die Restepaare R^{5-2}/R^{9-2} , R^{6-2}/R^{10-2} , R^{7-2}/R^{11-2} und R^{8-2}/R^{12-2} auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituierten Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$ stehen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

20

A) Azadepsipeptide der Formel (II)

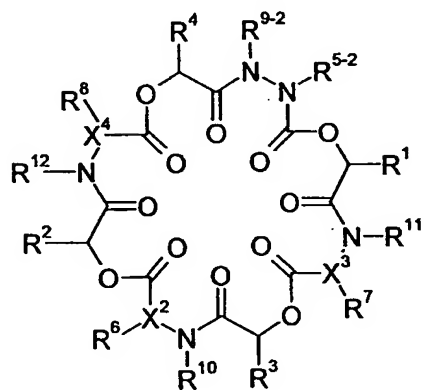


in welcher

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und R^1 bis R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen
haben,

in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels und eines Lösungsmittels
und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base cyclisiert oder

B) für den Fall, daß Azacyclodepsipeptide der Formel (I-a) hergestellt
werden



(I-a),

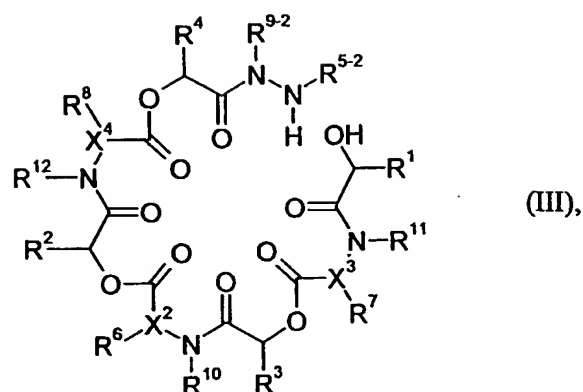
in welcher

X^2 , X^3 , X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen
und

R^1 bis R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

man Azadepsipeptide der Formel (III)

- 54 -

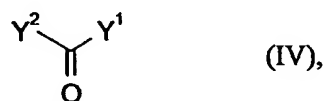


in welcher

5 X^2, X^3, X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen
und

R^1 bis R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 mit Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

15

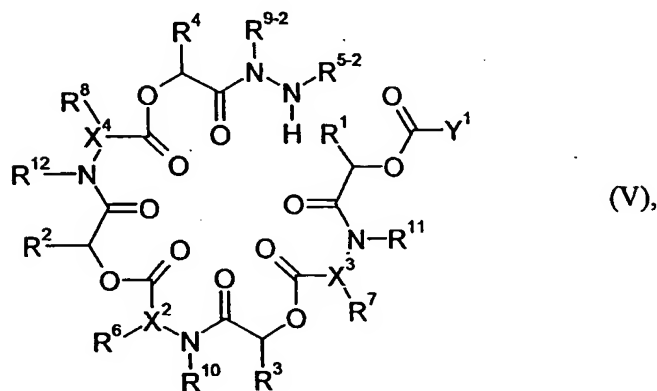
Y^1 für Chlor, Trichlormethoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, gegebenenfalls
substituiertes Phenoxy, 1-Imidazolyl oder 1,2,4-Triazolyl steht
und

20

Y^2 für Chlor, Trichlormethoxy, 1-Imidazolyl oder 1,2,4-Triazolyl
steht,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels umgesetzt und cyclokondensiert oder

- 5 C) indem man Azadepsipeptide der Formel (V)



in welcher

10

X^2, X^3, X^4 unabhängig voneinander jeweils für N oder C-H stehen
und

R^1 bis R^{12} und Y^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15

gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und
gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels
cyclokondensiert.

- 20 3. Azacyclodepsipeptide der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher die
Substituenten die folgenden Bedeutungen haben:

R^1, R^2, R^3 und R^4 stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_{16} -Alkyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Mercaptoalkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, Aryloxy-carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, Carbamoyl- C_1 - C_6 -alkyl, Amino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Benzyloxy oder Silyloxy, das durch C_1 - C_4 -Alkyl und/oder Phenyl trisubstituiert ist, substituiertes Aryl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, Hetaryl oder Hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl.

$R^{5-1}, R^{6-1}, R^{7-1}$ und R^{8-1} stehen unabhängig für Wasserstoff, Methyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Mercapto-methyl, 2-Methylthioethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 3-Guanidinopropyl, Phenyl, Benzyl, 4-Hydroxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2-Nitrobenzyl, 3-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Aminobenzyl, 3-Aminobenzyl, 4-Aminobenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, 4-Iodbenzyl, α -Naphthylmethyl, β -Naphthylmethyl, 3-Indolylmethyl, 4-Imidazolylmethyl, 1,2,3-Triazol-1-yl-methyl, 1,2,4-Triazol-1-yl-methyl, 3-Thienylmethyl, 3-Benzothienylmethyl, 2-Pyridylmethyl oder 3-Pyridylmethyl, wobei funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt vorliegen können.

$R^{9-1}, R^{10-1}, R^{11-1}$ und R^{12-1} stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

Die Restepaare R^{5-1}/R^{9-1} , R^{6-1}/R^{10-1} , R^{7-1}/R^{11-1} und R^{8-1}/R^{12-1} stehen auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$.

5

R^{5-2} bis R^{12-2} stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_{15} -Alkyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Mercaptoalkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl- C_1 - C_6 -alkyl, Carboxy- C_1 - C_6 -alkyl, Carboxyethyl oder Carboxy-tert.-butyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, Aryloxy-carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, Carbamoyl- C_1 - C_6 -alkyl, Amino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, Di- $(C_1$ - $C_4)$ -alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl-amino- C_1 - C_6 -alkyl, oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, Di- $(C_1$ - $C_4)$ -alkylamino, Benzylamino, Dibenzylamino, geschütztes Amino, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_1 - C_4 -Halogenalkoxy substituiertes Aryl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, Hetaryl oder Hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl, wobei gegebenenfalls eine NH-Funktion im heterocyclischen Ring durch eine Aminoschutzgruppe, wie beispielhaft o.a., derivatisiert sein kann.

25

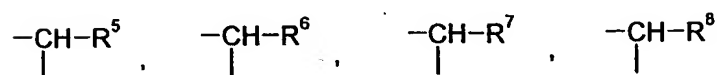
Die Restepaare R^{5-2}/R^{9-2} , R^{6-2}/R^{10-2} , R^{7-2}/R^{11-2} und R^{8-2}/R^{12-2} stehen auch jeweils gemeinsam unabhängig voneinander für die gegebenenfalls einfach bis vierfach durch C_1 - C_4 -Alkyl substituierten Reste $-(CH_2)_3-$ und $-(CH_2)_4-$.

30

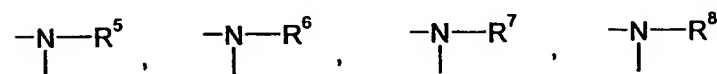
in welcher

R^1, R^2, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Methyl stehen, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Dialkylamino, Morpholino substituiert sein kann,

die Gruppen $X^1-R^5, X^2-R^6, X^3-R^7, X^4-R^8$ unabhängig voneinander für die Reste



oder



stehen, in welchen

R^5, R^6, R^7 und R^8 unabhängig voneinander für C_1-C_4 -Alkyl, insbesondere für verzweigtes C_4 -Alkyl, ganz besonders für i-Butyl stehen,

R^9, R^{10}, R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für C_1-C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl stehen.

5. Verwendung von Aza-Cyclodepsipeptiden der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung von Endoparasiten.

6. Verwendung von Aza-Cyclodepsipeptiden der Formel gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.
 7. Endoparasitizide Mittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an Aza-Cyclodepsipeptiden der Formel (I) gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls in Mischung mit üblichen Verdünnungs- und Zusatzstoffen.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/06145

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D273/00 A61K31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KOBAYASHI M ET AL: "Synthesis and anthelmintic activity of the cyclodepsipeptide, PF1022A" ANNUAL REPORT OF SANKYO RESEARCH LABORATORIES, vol. 46, 1994, page 67-75 XP000607982 ISSN: 0080-6064 cited in the application the whole document	1,5
A	DE 196 12 644 A (BAYER AG) 2 October 1997 (1997-10-02) cited in the application the whole document	1,5



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 1999

Date of mailing of the international search report

19/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/ 06145

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim No. 5 relates to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19612644 A	02-10-1997	AU 2156997 A	22-10-1997
		CN 1214683 A	21-04-1999
		WO 9736883 A	09-10-1997
		EP 0891341 A	20-01-1999
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06145

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D273/00 A61K31/395

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KOBAYASHI M ET AL: "Synthesis and anthelmintic activity of the cyclodepsipeptide, PF1022A" ANNUAL REPORT OF SANKYO RESEARCH LABORATORIES, Bd. 46, 1994, Seite 67-75 XP000607982 ISSN: 0080-6064 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,5
A	DE 196 12 644 A (BAYER AG) 2. Oktober 1997 (1997-10-02) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,5



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegender ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Dezember 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/01/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06145

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 5
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl Anspruch 5
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06145

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19612644 A	02-10-1997	AU 2156997 A	22-10-1997
		CN 1214683 A	21-04-1999
		WO 9736883 A	09-10-1997
		EP 0891341 A	20-01-1999
<hr/>			